



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 340**

51 Int. Cl.:
A61K 39/35 (2006.01)
A61K 38/01 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04740162 .5**
96 Fecha de presentación : **22.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1641488**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

54 Título: **Composición de epítopo para su administración entérica preparada por hidrólisis de estructuras antigénicas con quinotripsina.**

30 Prioridad: **23.06.2003 EP 03014020**
19.12.2003 EP 03029356
19.12.2003 US 530629 P

73 Titular/es: **BIOTECH TOOLS S.A.**
230 rue de Ransbeek, Bloc 5
1120 Bruxelles, BE

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2011

72 Inventor/es: **Henot, Frédéric;**
Legon, Thierry y
Duchateau, Jean

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2011

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 340 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de epítopo para su administración entérica preparada por hidrólisis de estructuras antigénicas con quimotripsina

5

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica y al uso de la composición farmacéutica.

Antecedentes de la invención

Hay un gran número de enfermedades graves basadas en el reconocimiento no deseado de antígenos por parte de anticuerpos o que están mediadas por linfocitos T. Estas enfermedades incluyen reacciones alérgicas y enfermedades autoinmunitarias y las reacciones de antígeno/anticuerpo también son responsables del rechazo a injertos después de un trasplante.

Además de un gran número de medicamentos para suprimir la reacción inmunitaria o los síntomas de las enfermedades no se dispone de una terapia causal satisfactoria. A pesar del gran número de experimentos y estudios, aún existe la necesidad de nuevas composiciones farmacéuticas.

El documento WO 88/10120 desvela un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos T en animales mediante administración oral o enteral de autoantígenos, fragmentos de autoantígenos o análogos estructuralmente relacionados a esos autoantígenos, que son específicos para la enfermedad autoinmunitaria particular.

El documento de EE.UU. 6.312.711 desvela una composición farmacéutica y/o alimentaria que comprende al menos uno de los epítopos conformacionales o secuenciales de una estructura antigénica relacionada con el rechazo a injertos, una reacción alérgica o una reacción autoinmunitaria junto con una proteína de estrés seleccionada del grupo de las proteínas de estrés GroEL, GrpE, DnaK y DnaJ.

Pecquet y col., en Vaccine 18 (2000) 1196 a 1202, desvela la inducción de tolerancia oral en ratones mediante β -lactoglobulina atrapada. Como se describe en este artículo, se han obtenido resultados controvertidos por diferentes grupos en relación con estudios similares.

Fanabe y col., en Biochem, Biophys. Res. Commun. 223, 492-495 (1996) desvela la preparación de una mezcla de haptenos para el tratamiento de la alergia al trigo por digestión de trigo con quimotripsina.

35

Objetivo de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva composición farmacéutica diseñada para modificar la respuesta inmunitaria de pacientes hacia enfermedades asociadas a una reacción alérgica o autoinmunitaria o hacia el rechazo a injertos.

40

Un objetivo adicional era proporcionar una composición que produjese resultados fiables y reproducibles.

Otro objetivo es proporcionar una composición farmacéutica que se pueda usar para el tratamiento o la prevención del rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria.

45

Resumen de la invención

En una forma de realización de la invención, la invención proporciona una composición farmacéutica para su administración entérica que comprende al menos una sustancia que se puede obtener por hidrólisis con quimotripsina de una estructura antigénica que induce el rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria.

50

La composición de la invención se puede usar para el tratamiento o la prevención del rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria o para la inducción de células que puedan producir citoquinas inmunosupresoras, más preferentemente TGF-beta y/o IL-4 y/o IL-10.

55

Las composiciones de la presente invención son especialmente útiles para tratar o prevenir el rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria en mamíferos, especialmente en seres humanos.

60

En una forma de realización adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica de la invención que comprende las etapas de

65

· hidrolización con quimotripsina o proteínas que tengan una actividad similar a la quimotripsina de una estructura antigénica que induce el rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria para obtener al menos una sustancia.

· formulación de al menos una sustancia para su administración entérica.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su administración entérica que comprende al menos una sustancia que se puede obtener por hidrólisis con quimotripsina de una estructura antigénica que induce el rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria.

10 El rechazo a injertos, la reacción alérgica o las enfermedades autoinmunitarias son reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato o retardado provocadas en particular por el contacto con un alérgeno (esta reacción puede ser inmediata y específica (anafilaxia, urticaria, etc.) o retardada a lo largo del tiempo) o enfermedades y trastornos autoinmunitarios del sistema inmunitario del tipo inmediato o retardado asociados al rechazo a injertos de tipo hospedador contra injerto o de tipo injerto contra hospedador.

15 Las enfermedades o trastornos autoinmunitarios son un estado de inmunización de un individuo frente a sus propios constituyentes y el fenómeno de rechazo a injertos es un estado de inmunización de un individuo frente a constituyentes exógenos puestos en contacto con los pacientes. Enfermedades autoinmunitarias típicas son, entre otras, la enfermedad del lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögren, poliartritis reumatoide, así como patologías como la sarcoidosis y la osteopenia, espondiloartritis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis lateral

20 amiotrófica, hipertiroidismo, enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmunitaria, enfermedad de Crohn, síndrome de Goddpasture, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, hemorragia purpúrea idiopática, diabetes dependiente de insulina, miastenia, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, glomerulonefritis postestreptocócica, psoriasis y esterilidad espontánea.

25 El término "estructura antigénica" cubre macromoléculas tales como alérgenos formados de péptidos, lípidos, polisacáridos y/o ácidos nucleicos. Las estructuras antigénicas típicas son, entre otras, la insulina, tiroglobulina, peroxidasa tiroidea, el colágeno tipo II, la gliadina, GAD65, proteína proteolípida, antígeno-S, receptor de acetilcolina, proteínas de colon haptenizadas, proteína de unión a interfotorreceptores retinoides, proteína básica de mielina, glicoproteína de oligodendrocitos de mielina, nervio periférico P2, receptor de TSH citoplasmático, factor

30 intrínseco, proteínas del cristalino, plaquetas, nucleoproteínas, como las histonas, proteínas de choque térmico, MHC I, MHC II, complejos MHC-péptidos, alérgenos de la leche, alérgenos del veneno, alérgenos del huevo, alérgenos de malezas, alérgenos de la hierba, alérgenos de árboles, alérgenos de arbustos, alérgenos de flores, alérgenos de cereales, alérgenos de hongos, alérgenos de frutas, alérgenos de bayas, alérgenos de frutos secos, alérgenos de semillas, alérgenos de judías, alérgenos del pescado, alérgenos del marisco, alérgenos de la carne,

35 alérgenos de especias, alérgenos de insectos, alérgenos de ácaros, alérgenos animales, alérgenos de la caspa de los animales, alérgenos de *Hevea brasiliensis*, factores de coagulación y antígenos del grupo sanguíneo.

40 De acuerdo con la invención, la composición comprende al menos una sustancia que se puede obtener por hidrólisis de una estructura antigénica, que, de acuerdo con la invención, no se usan estructuras antigénicas completas en la composición farmacéutica sino sus fragmentos.

45 De manera sorprendente, la hidrólisis con quimotripsina proporciona composiciones farmacéuticas mejoradas comparadas con la hidrólisis con pepsina u otras tripsinas. No obstante, sin estar limitado por esta observación, la hidrólisis también se puede llevar a cabo con cualquier otra proteasa seleccionada de la lista según la nomenclatura del Comité de la unión internacional de bioquímica y biología molecular, la lista de la base de datos MEROPS, <http://www.merops.co.uk> y Nucleid Acids Res. 2004:32 Database issue: D160-4., y de Barret AJ, Rawlings ND Woessner JF (eds) 1998 Handbook of Proteolytic Enzymes, Academic Press Londong.

50 Dichas sustancias se pueden preparar por hidrólisis, pero también se pueden preparar mediante procedimientos sintéticos.

55 En el caso de una hidrólisis, la estructura antigénica se puede modificar antes de la hidrólisis mediante procedimientos físicos, por ejemplo, calentamiento, presión mecánica elevada o mediante procedimientos químicos, por ejemplo, reactivos reductores (como tiorredoxina activada con NADPH a través de la NADP-tiorredoxina-reductasa o por ditiotretol), reactivos oxidativos, reactivos alquilantes, urea, cloruro de guanidinio. La estructura antigénica también se puede tratar antes de la hidrólisis con enzimas, tales como, pero no limitado a, lipasas, proteína quinasas, proteína fosfatasas, y N-glicosilasas.

60 Lo que es importante de acuerdo con la invención es que la composición farmacéutica se prepare para su administración entérica.

65 "Administración entérica" es un procedimiento donde la sustancia está en una formulación farmacéutica que protege al principio activo de la absorción y/o degradación antes de que entre en el intestino. Preferentemente la absorción tiene lugar en el íleo, duodeno o yeyuno. En una forma de realización preferida, dicha formulación farmacéutica puede ser un supositorio.

Una formulación especialmente adecuada incluye un recubrimiento con polímeros, por ejemplo, como los comercializados con la marca comercial Eudragit[®], disponible comercialmente en Degussa, Alemania. Los polímeros de Eudragit[®] son adecuados para las formulaciones sólidas orales que se liberan en el intestino. En una forma de realización preferida, las formulaciones farmacéuticas adecuadas comprenden todos los aglutinantes o excipientes necesarios para la neutralización del ácido clorhídrico (secreción de ácido gástrico) y/o la inhibición de la pepsina y/o la estimulación de bicarbonato o secreción de moco en un paciente.

La neutralización de ácido clorhídrico y/o la inhibición de la pepsina en el estómago se puede conseguir, por ejemplo, con sucralfato o un polímero de unión a protones, tal como, pero no limitado a, polietilenimina, o cualquier neutralizador anti-ácido (antácido) o cualquier bloqueante de ácidos seleccionado del grupo constituido por sales de aluminio, sales de bismuto, sales de magnesio, bicarbonato sódico, bicarbonato de potasio, citrato de potasio, tartrato de sodio y potasio, fosfato tricálcico, y sus mezclas.

Algunos otros tipos de bloqueantes de ácidos que se pueden usar en una formulación adecuada se denominan inhibidores de la bomba de protones gástricos o inhibidores de la ATPasa H⁺/K⁺ gástrica), análogos de prostaglandina y antagonistas del receptor de histamina H₂. Estos incluyen, pero no están limitados a, misoprostol, ranitidina (usado en ZANTAC[®]), cimetidina (usado en TAGAMET[®]), nizatidina (usado en AXID[®]), famotidina (usado en PEPCID[®]), sufotidina, roxatidina, bisfentidina, tiotidina, lamtidina, niperotidina, mifentidina, zaltindina, loxindina, omeprazol (usado en PRISOLEC[®]), y rabeprazol.

En otra forma de realización preferida, la formulación adecuada comprende una microesfera de dicha al menos una sustancia unida a o encapsulada en una partícula inerte de cualquier estructura o forma, que tiene un tamaño de malla de 30-35 aproximadamente (de 600 μm de 500 μm aproximadamente) o superior a una malla de 40 aproximadamente, y lo más preferentemente en el intervalo una malla de 45 a 200 aproximadamente, y puede ser, por ejemplo, un polvo de sílice, una sal cristalina o un azúcar cristalino de azúcar y almidón.

Sin querer estar ligados a una teoría, se cree que estas últimas formulaciones de dichas estructuras antigénicas son parcialmente destruidas por los jugos gástricos. Aunque esto podría haber producido fragmentos hidrolizados de los respectivos antígenos, la cantidad de péptidos hidrolizados absorbida dependía enormemente de la actividad digestiva del paciente y, por tanto, era enormemente variable.

Sólo con una composición farmacéutica de la presente invención se puede producir la composición con una calidad constante. Con la administración entérica se puede controlar estrechamente la cantidad de principio activo absorbido.

Es importante identificar la cantidad adecuada para el tratamiento o la prevención de las respectivas enfermedades o trastornos. Las cantidades preferidas típicas están en el intervalo de 0,001 μg a 1000 μg por unidad de dosificación y se prefiere que la unidad de dosificación sea de 0,01 μg o superior. En una forma de realización más preferida, la unidad de dosificación es de 0,1 μg o superior y en una forma de realización muy preferida, es de 1 μg superior.

También es importante que la cantidad de principio activo no sea demasiado elevada. Se prefiere que la cantidad de la al menos una sustancia sea de 100 μg o inferior, 50 μg inferior y aún más preferido de 10 μg o inferior.

En una forma de realización, estas unidades de dosificación se calculan en base a un paciente normal con un peso de 75 kg. Normalmente, se deben aplicar diariamente de 1 a 10 unidades de dosificación.

En una forma de realización preferida, la al menos una sustancia (que es el principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención) se puede obtener por hidrólisis de una proteína. En una forma de realización muy preferida, la al menos una sustancia es un péptido. El peso molecular del péptido preferentemente es inferior a 30 kDa, más preferentemente inferior a 10 kDa. La al menos una sustancia se puede obtener por hidrólisis.

En otra forma de realización, la al menos una sustancia se puede obtener por hidrólisis, preferentemente de un péptido, que posteriormente se puede tratar con proteínas, tal como, pero no limitado a lipasas, proteína quinasas, proteína fosfatasas, y N-glicosilasas o con al menos un agente químico como, pero no limitado a, hidroxilamina, y bromuro de cianógeno.

En una forma de realización preferida, la al menos una sustancia se podría unir a inmunoglobulinas específicas del suero de un paciente que padece una alergia, una enfermedad autoinmunitaria o un rechazo a injertos. Preferentemente, las inmunoglobulinas son IgG.

En otra forma de realización preferida, la al menos una sustancia no se une a inmunoglobulinas específicas del suero de pacientes que padecen una alergia, una enfermedad autoinmunitaria o un rechazo a injertos.

Además, en una forma de realización preferida, la al menos una sustancia se puede unir a una proteína de choque térmico (HSP).

En una forma de realización adicional, la composición puede comprender uno o más "potenciadores". Los potenciadores adecuados son nucleósidos trifosfato, nucleósidos difosfato, nucleósidos monofosfato, ácidos nucleicos, ácidos nucleicos peptídicos, nucleósidos o sus análogos, citoquinas inmunosupresoras, 1,25-dihidroxitamina D3 o sus análogos, lipopolisacáridos, endotoxinas, proteínas de choque térmico, tioredoxina con NADPH y NADP-tiorredoxina reductasa o ditiotreitil, agonistas del receptor adrenérgico tales como salbutanol, antagonistas del receptor adrenérgico tal como butoxamina, compuestos que regulan la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1, N-acetil-L-cisteína, γ -L-glutamil-L-cisteinil-glicina (L-glutación reducido), alfa-2-macroglobulinas, inductores de la expresión del gen Foxp3, flavonoides, isoflavonoides, pterocarpanoides, estilbenos como el resveratrol, antagonistas del receptor de taquiquininas, inhibidores de quimasa, un agente muco-adhesivo para unir la partícula a la mucosa intestinal como una lectina vegetal, cinc y sales de cinc.

Otros potenciadores son polisacáridos, vitaminas y compuestos que inducen la expresión de inmunoproteasomas. Un potenciador preferido adicional es un lisado bacteriano, por ejemplo, como se describe en los documentos EP 0 269 928 A2, GB 2240922 A o GB 2054374.

Se prefiere que la composición farmacéutica esté exenta de proteínas de choque térmico.

La composición de la presente invención es especialmente útil para el tratamiento o la prevención del rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria. Además son adecuados para la inducción de células que puedan producir citoquinas inmunosupresoras, más preferentemente TGF-beta y/o IL-4 y/o IL-10. En otra forma de realización, la inducción de dichas células con las composiciones de la presente invención se lleva a cabo *in vitro* y a continuación las células se tienen que "devolver" al cuerpo de un mamífero, preferentemente un ser humano mediante, por ejemplo, introducción intravenosa, implantación quirúrgica o inyección.

En una forma de realización adicional la invención proporciona un procedimiento para la preparación de la composición que comprende las etapas que:

- hidrolización de una estructura antigénica que induce el rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria para obtener al menos una sustancia.

- formulación de al menos una sustancia para su administración entérica.

Como se ha explicado anteriormente, la hidrólisis puede ser una hidrólisis enzimática y se prefiere especialmente una hidrólisis con quimotripsina. La invención se explica con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos.

Se apreciará que las composiciones y procedimientos farmacéuticos descritos en el presente documento se pueden usar profiláctica y terapéuticamente en una gran variedad de condiciones. Así, las formas de realización de la presente invención mostradas y descritas en la memoria descriptiva son sólo formas de realización preferidas y de ninguna forma son limitantes. Se pueden introducir o realizar diversos cambios, modificaciones o alteraciones de estas formas de realización sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1

Cuatro grupos de ratones se sensibilizaron contra la β -lactoglobulina (BLG) de acuerdo con el siguiente protocolo.

Digestión con quimotripsina

Se disolvió 1 mg de BLG en 1 ml de Tris-HCl 40 mM, CaCl₂ 10 mM a pH 8,0 y se añadieron 20 μ l de disolución de quimotripsina (relación final (p/p) de proteína/proteasa de 100:1) a la proteína. La disolución resultante se incubó a 37°C durante seis horas. A continuación la disolución se centrifugó a través de un centrífugo YM-10 para eliminar la proteína y la quimotripsina restantes.

Análisis por HPLC

Las fracciones de bajo peso molecular se fraccionaron por cromatografía de líquidos a alta presión y fase inversa (HPLC) usando una columna de fase inversa Vydac C18 (HP32, 201TP52 C18, 250/2,1 mm, 5 μ m). La elución de los péptidos se puede controlar tanto a una DO de 214 nm como a una DO de 280 nm.

Figura 1: Péptidos (MW inferior o igual a 10 kDa) generados por escisión de BLG con quimotripsina.

Figura 2: Péptidos procedentes de la escisión de BLG (MW inferior o igual a 10 kDa) con quimotripsina que estaban unidos a DnaK.

Preparación de DnaK-ATP

Se añadieron 25 µl de disolución de ATP (4,5 mg/ml) en tampón 1 (HEPES 25 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 3 mM, 2-mercaptoetanol 5 mM, pH 7,5) a 400 µl de DnaK (2 mg/ml de tampón 1). La disolución se incubó a 20°C durante una hora, y a continuación se centrifugó a través del montaje de centrífuga YM-10 para eliminar cualquier material de bajo peso molecular asociado lábilmente al DnaK. La fracción de peso molecular elevado se extrajo, y se lavó abundantemente con tampón 1 por ultracentrifugación usando un centrífuga YM-10.

Producción in vitro de las composiciones

La digestión ultrafiltrada se diluyó en el tampón 1 adecuado. A continuación, se añadió ADP (1 mM final) y la mezcla se incubó durante una hora a 25°C o la digestión ultrafiltrada se mezcló con el DnaK tratado previamente con ADP. A continuación, se añadió ADP (1 mM final) y la mezcla se incubó durante una hora a 25°C en el tampón 1 adecuado.

Ambos tipos de composiciones se diluyeron posteriormente en el tampón 1 adecuado para dar las siguientes composiciones (dosis totales):

p8: 10 µg de BLG hidrolizado + 10 µg de HSP

p9: 1 µg de BLG hidrolizado + 1 µg de HSP

p10: 10 µg de BLG hidrolizado

p11: 1 µg de BLG hidrolizado

c: control (tampón)

Estudios con animales

Cuatro grupos de ratones se sensibilizaron contra la BLG los días J0, J7, J14 y J21 mediante una sonda después de la incubación gástrica con 20 mg de BLG y 10 µg de la toxina del cólera en Na₂HCO₃ 0,2 M.

Las composiciones se administraron en 5 dosis equivalentes (dosis total dividida por 5) cada dos días a partir del primer día del tratamiento (J26).

Los ratones se trataron individualmente, y la administración por vía oral se llevó a cabo mediante inyección bucal en micro-dosis de 0,012 ml.

Los días 36 y 56, se midieron las inmunoglobulinas

La Figura 3 desvela el cambio de la IgG1.

La Figura 4 desvela los resultados para la IgE.

La Figura 5 desvela los resultados para la IgG2a.

La Figura 6 desvela los resultados para la IgA.

Se puede observar que los animales tratados con péptidos exentos de HSP muestran un aumento reducido de las inmunoglobulinas. Para la IgE, una composición que comprende los péptidos solos es similar al grupo control.

La Figura 7 da las puntuaciones clínicas para los diferentes grupos.

Como se puede observar de estos datos, algunos de los animales presentan una puntuación clínica reducida cuando se tratan con una pequeña cantidad de una composición farmacéutica de la presente invención (1 µg; P 11) comparada con una mayor cantidad (10 µg; P 10). Este estudio también muestra que se alcanzó una tolerancia oral significativa cuando la dosis oral de los péptidos era inferior a 10 µg. Bajas cantidades de una composición farmacéutica de la presente invención parecen suprimir la respuesta humoral específica hacia la BLG (IgG1 e IgG2a) entre los días 36 y 56, mientras que una composición farmacéutica de la presente invención combinada con un adyuvante (HSP) induce una tolerancia oral con estabilización de los niveles de IgG2a entre los días 36 y 56.

Ejemplo 2 (que no pertenece a la invención)

Estudios biológicos

Es un modelo donde se tratan ratones DNO (diabéticos no obesos) después del comienzo de la enfermedad autoinmunitaria.

5 Después del comienzo de los primeros síntomas de la diabetes, se injertaron 500 isletas de Langerhans normales procedentes de ratones DNO jóvenes bajo la cápsula renal del animal diabético. A continuación se controló diariamente la glicosuria y glicemia. Los ratones se consideran diabéticos cuando se detecta glicosuria y la glicemia supera los 12 mmol/l (2,16 g/l) durante dos días consecutivos. El primer día de hiperglicemia se considera el comienzo de la recaída.

Preparación de péptidos

10 La insulina se digirió con tripsina o quimotripsina (relación final (p/p) de proteína/proteasa de 100:1). La disolución resultante se centrifugó a través de un centrifugón YM-10 para retirar la proteína y la proteasa restante.

Tratamiento de los ratones

15 Todos los tratamientos se iniciaron el primer día después del comienzo de la enfermedad, que es el día anterior al trasplante. Los ratones se trataron mediante inyecciones sublinguales, una dosis cada dos días, para conseguir la dosis total:

Grupo 1: Péptidos procedentes de la digestión con tripsina (1 µg)

20 Grupo 2: Péptidos procedentes de la digestión con quimotripsina (1 µg)

Grupo 3: Tampón.

Resultados clínicos

25 En ratones DNO no tratados, el retardo medio antes de que se produzca la recaída es de 11 a 12 días aproximadamente. Considerando que un retardo que supere los 14 días da como resultado un efecto terapéutico, uno se da cuenta que, en el grupo tratado con péptidos procedentes de la insulina digerida con quimotripsina, la proporción de retardos que supera los 14 días es de 4/6 (66%). En el otro grupo tratado con péptidos procedentes de la insulina digerida con tripsina o con tampón, la proporción es de 2/6 (33%). Así, existe un efecto terapéutico por parte de los péptidos de insulina procedentes de la digestión con quimotripsina administrados oralmente.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica formulada para su administración entérica que comprende al menos una sustancia que se puede obtener por hidrólisis con quimotripsina o cualquier otra proteasa de una estructura antigénica que induce el rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que la cantidad de la al menos una sustancia está en el intervalo de 0,001 a 1000 µg, preferentemente de 1 a 100 µg.
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2 en la que la al menos una sustancia se puede obtener por hidrólisis de una proteína.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que la al menos una sustancia es un péptido.
- 15 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 en la que el péptido tiene un peso molecular inferior a 30 kDa, preferentemente inferior a 10 kDa.
- 20 6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende adicionalmente al menos una sustancia seleccionada del grupo de nucleósidos trifosfato, nucleósidos difosfato, nucleósidos monofosfato, ácidos nucleicos, ácidos nucleicos peptídicos, nucleósidos o sus análogos, citoquinas inmunosupresoras, compuestos que inducen la expresión de inmunoproteasomas, 1,25-dihidroxitamina D3 o sus análogos, lipopolisacáridos, endotoxinas, proteínas de choque térmico, tiorredoxina con NADPH y NADP-tiorredoxina reductasa, ditiotreitól, agonistas del receptor adrenérgico tales como salbutanol, antagonistas del receptor adrenérgico tal como butoxamina, compuestos que regulan la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1, N-acetil-L-cisteína, γ-L-glutamil-L-cisteinil-glicina (L-glutatiól reducido), alfa-2-macroglobulinas, inductores de la expresión del gen Foxp3, flavonoides, isoflavonoides, pterocarpanoides, estilbenos como el resveratrol, antagonistas del receptor de taquiquinas, inhibidores de quimasa, un agente muco-adhesivo para unir la partícula a la mucosa intestinal como una lectina vegetal, cinc, sales de cinc, polisacáridos, vitaminas y lisados bacterianos.
- 30 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que la estructura antigénica se selecciona entre insulina, tiroglobulina, peroxidasa tiroidea, colágeno tipo II, gliadina, GAD65, proteína proteolipídica, antígeno-S, receptor de acetilcolina, proteínas de colon haptinizadas, proteína de unión a interfotorreceptores retinoides, proteína básica de mielina, glicoproteína de oligodendrocitos de mielina, nervio periférico P2, receptor de TSH citoplasmático, factor intrínseco, proteínas del cristalino, plaquetas, nucleoproteínas, como las histonas, proteínas de choque térmico, MHC I, MHC II, complejos MHC-péptidos, alérgenos de la leche, alérgenos del veneno, alérgenos del huevo, alérgenos de malezas, alérgenos de la hierba, alérgenos de árboles, alérgenos de arbustos, alérgenos de flores, alérgenos de cereales, alérgenos de hongos, alérgenos de frutas, alérgenos de bayas, alérgenos de frutos secos, alérgenos de semillas, alérgenos de judías, alérgenos del pescado, alérgenos del marisco, alérgenos de la carne, alérgenos de especias, alérgenos de insectos, alérgenos de ácaros, alérgenos animales, alérgenos de la caspa de los animales, alérgenos de *Hevea brasiliensis*, factores de coagulación y antígenos del grupo sanguíneo.
- 35 8. Uso de al menos una sustancia que se puede obtener por hidrólisis con quimotripsina o cualquier otra proteasa de una estructura antigénica que induce el rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria en la preparación de un medicamento formulado para su administración entérica para el tratamiento o la prevención del rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria.
- 45 9. Uso de al menos una sustancia que se puede obtener por hidrólisis con quimotripsina o cualquier otra proteasa de una estructura antigénica que induce el rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria en la preparación de un medicamento formulado para su administración entérica para obtener tolerancia oral y/o la inducción de células que puedan producir citoquinas inmunosupresoras, más preferentemente TGF-beta y/o IL-4 y/o IL-10.
- 50 10. Un procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende las etapas de
- hidrolización con quimotripsina o cualquier otra proteasa de una estructura antigénica que induce el rechazo a injertos, una reacción alérgica o una enfermedad autoinmunitaria para obtener al menos una sustancia.
 - formulación de al menos una sustancia para su administración entérica.
- 60 11. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 o 2 en una formulación entérica.

Figura 1

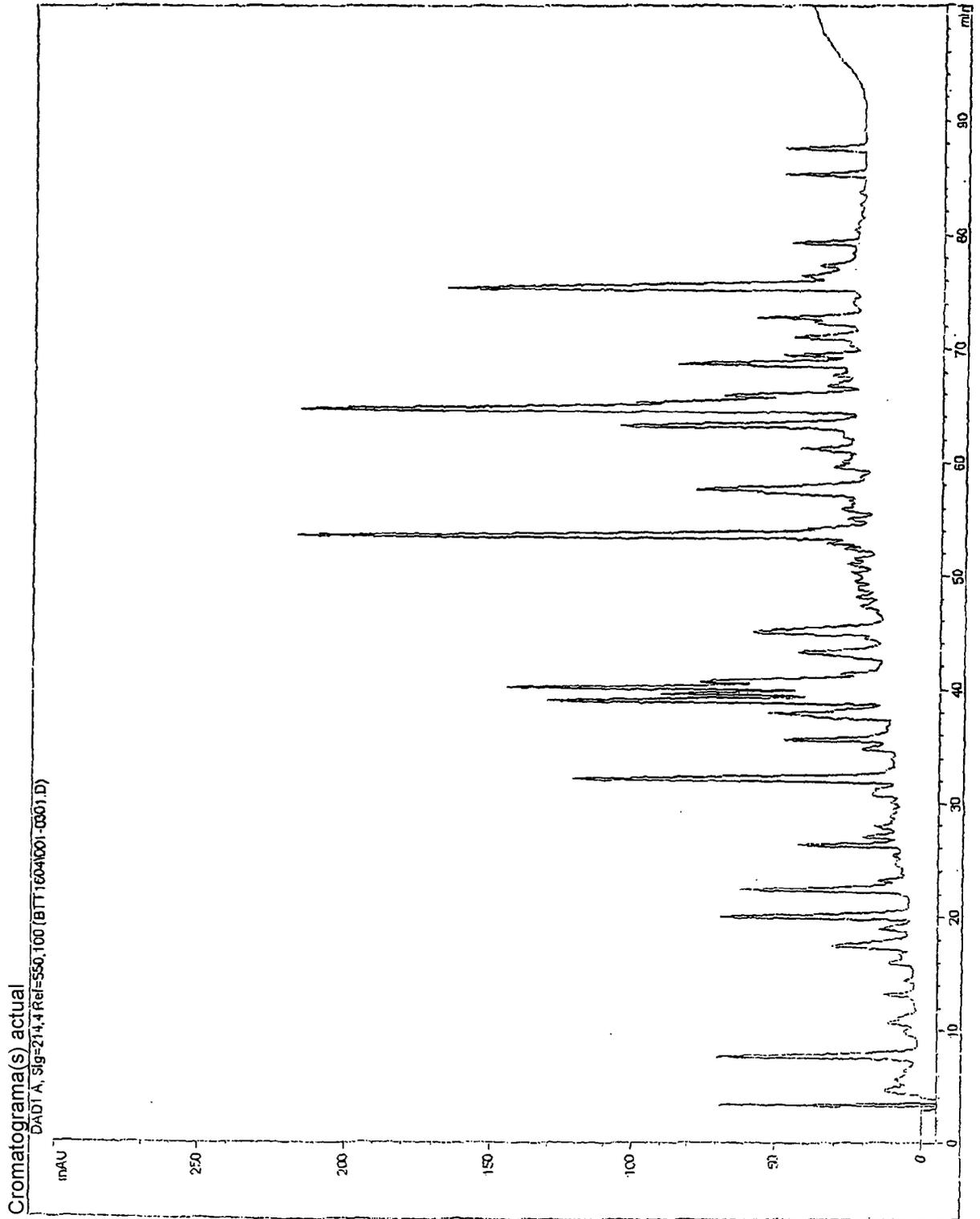


Figura 2

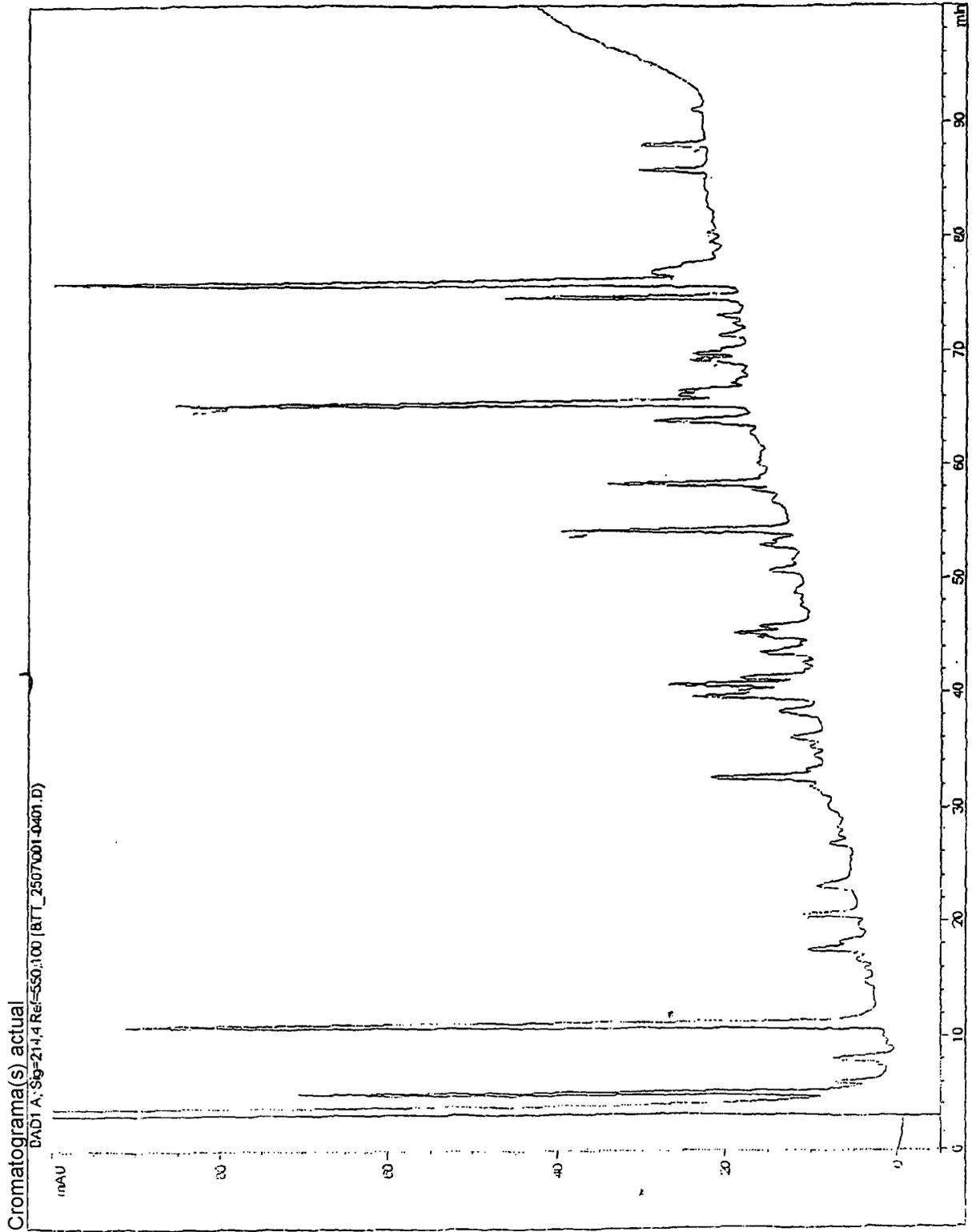


Figura 3

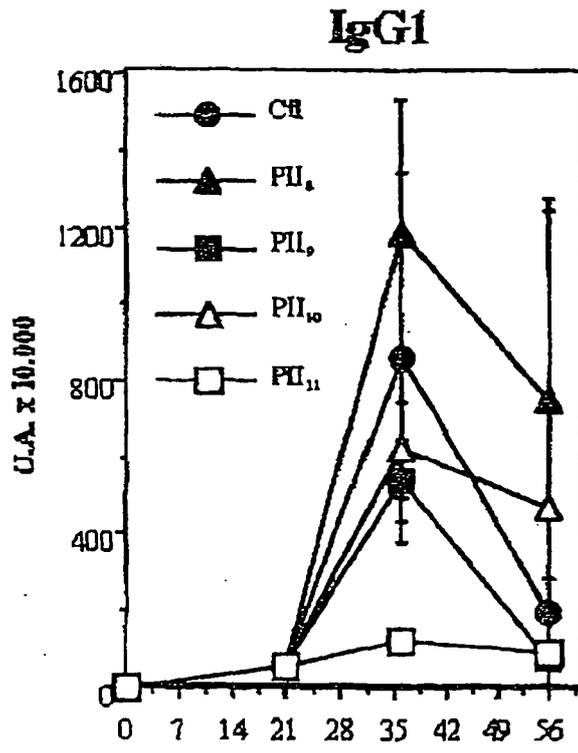


Figura 4

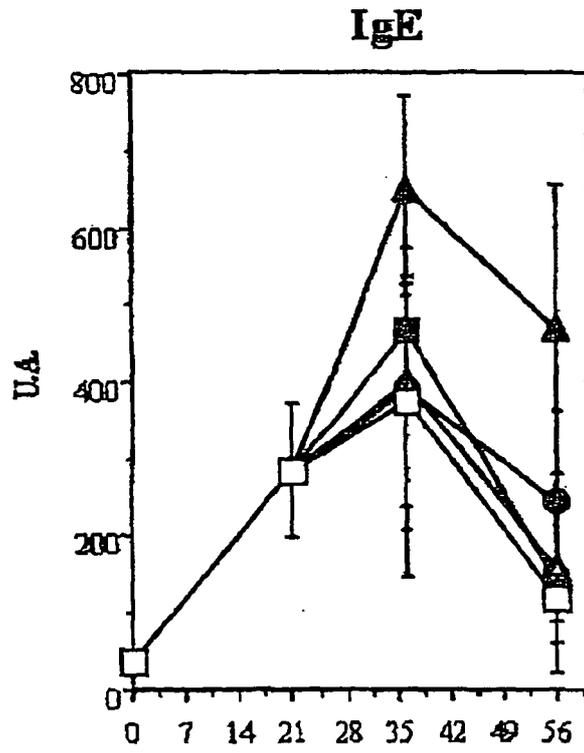


Figura 5

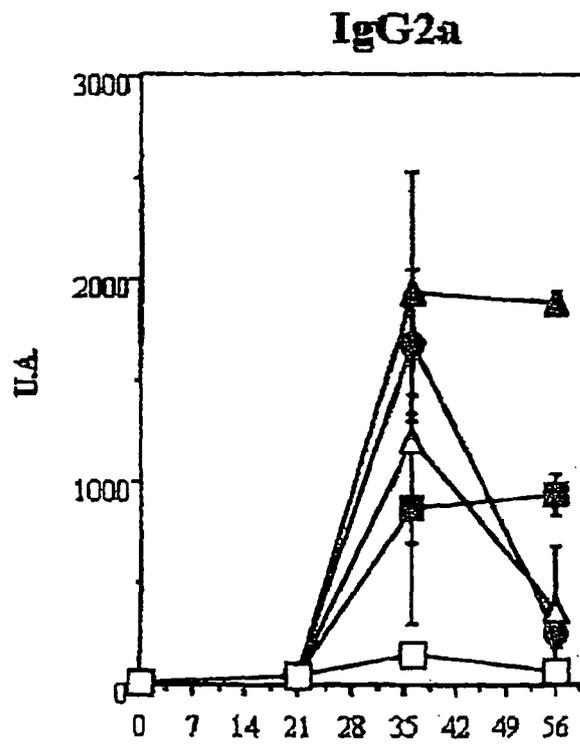


Figura 6

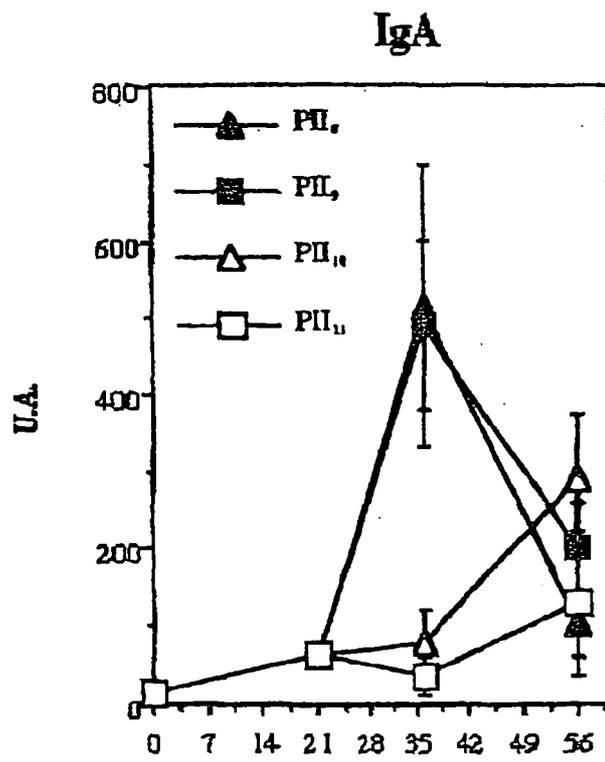
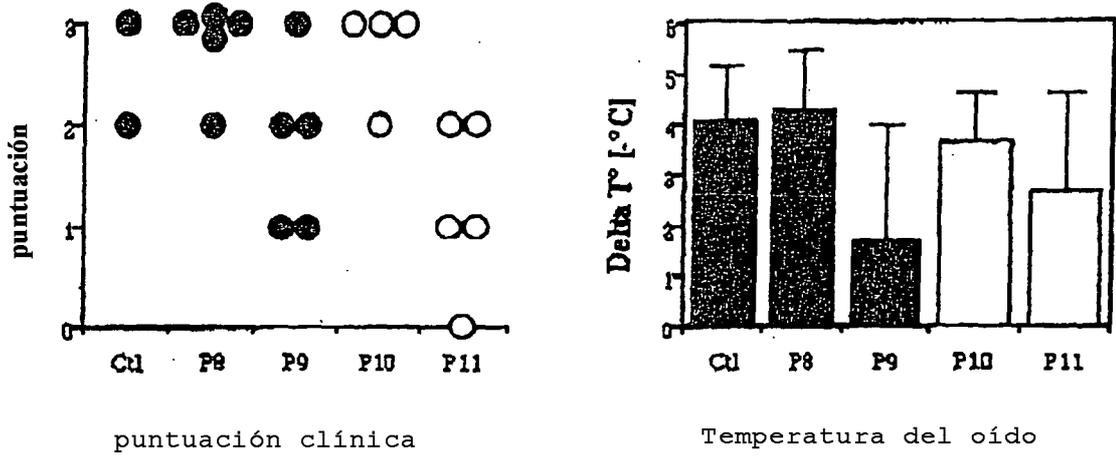


Figura 7

Exposición J36



Exposición J56

